



TITLE:

Role of perivascular oligodendrocyte precursor cells in angiogenesis after brain ischemia(Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

Kishida, Natsue

CITATION:

Kishida, Natsue. Role of perivascular oligodendrocyte precursor cells in angiogenesis after brain ischemia. 京都大学, 2019, 博士(医学)

ISSUE DATE:

2019-09-24

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k22040>

RIGHT:

京都大学	博士（ 医 学 ）	氏 名	岸 田 夏 枝
論文題目	Role of perivascular oligodendrocyte precursor cells in angiogenesis after brain ischemia (脳虚血後の血管新生における血管周囲のオリゴデンドロサイト前駆細胞の役割)		
(論文内容の要旨)			
<p>【目的】オリゴデンドロサイト前駆細胞 (oligodendrocyte precursor cell, OPC) は、脳内に広範に存在するグリア細胞である。ミエリン鞘を形成するオリゴデンドロサイトの供給源という役割を超えて、OPC が神経系、血管系や他のグリア系細胞との多面的な相互作用を介して、脳恒常性維持に寄与していることが近年明らかとなってきた。しかし、脳虚血下での OPC の動態については不明な点が多く残されている。そのため、脳梗塞病態における OPC の役割について検討した。</p> <p>【方法】脳梗塞モデルとして、C57/BL6 マウスを用いて一過性中大脳動脈閉塞 (MCAO) モデルを作成し、免疫組織染色により、脳梗塞後における OPC の変化を検討した。次に、初代培養系 OPC に酸素グルコース欠乏 (OGD) 負荷を行い、RNA-seq 解析により形質変化を評価し、OPC 由来の遊離因子を ELISA により測定した。また、低酸素負荷後の OPC から調整した細胞上清を血管内皮細胞に添加し、管腔形成や細胞活性を評価した。さらに、動物モデルでの効果を検証するために、低酸素負荷後の OPC 由来細胞上清とコントロール培養液をそれぞれ MCAO マウスに脳梗塞 2 日後から 6 日後にかけて静脈投与し、脳梗塞 7 日後の時点で、血管新生、脳梗塞体積、機能を評価した。</p> <p>【結果】まず、OPC を血管内皮細胞との位置関係により、血管内皮細胞から離れて存在する parenchymal type、血管内皮細胞を全周性に取り囲む perivascular type、血管内皮細胞に突起の一部のみ接着する intermediate type の 3 つに分類した。正常脳の OPC の大部分が parenchymal type であったが、脳梗塞 7 日後の脳皮質領域では、perivascular type が 67.1% と増加した。MAP2(-)虚血境界領域では、 MAP2(+)ペナンプラ領域と比較して有意に perivascular type や intermediate type が増加した。また、脳皮質の虚血境界領域において、脳梗塞 1 日後では、血管内皮細胞と OPC の両方が減少したが、脳梗塞 3 日後、7 日後にかけて、血管密度の増加と連動して、perivascular OPC が増加した。一方で、脳梗塞 7 日後におけるミエリン密度は有意に減少した。培養した OPC に OGD 負荷をかけた後の RNA-seq 解析では、OPC 成熟化に関連する因子が減弱し、血管新生促進因子が増加した。低酸素負荷後の OPC 由来細胞上清においても、VEGF や angiopoietin-1 といった血管新生促進因子が増加していることを確認した。また、低酸素負荷後の OPC 由来細胞上清は、血管内皮細胞の管腔形成や細胞活性を増加させた。さらに、脳梗塞モデルマウスに対して、低酸素負荷後の OPC 由来細胞上清を脳梗塞 2 日後から 6 日後にかけて静脈投与した群では、脳梗塞 7 日後の時点で、血管新生、脳梗塞体積、機能ともに、コントロール培養液投与群と比較して、改善効果をみとめた。</p> <p>【結論】脳梗塞マウスモデルにおいて、大脳皮質領域の perivascular OPC が増加し、低酸素負荷をうけた OPC は、血管新生促進因子の発現、分泌を亢進し、in vitro、in vivo 両方の系において、血管新生促進作用を有することが示唆された。</p>			

(論文審査の結果の要旨)			
<p>オリゴデンドロサイト前駆細胞 (oligodendrocyte precursor cell, OPC) は脳虚血後に増加することが知られているが、その役割については明らかにされていない。本研究は、脳虚血後における OPC の動態や役割の解明を試みたものである。</p> <p>一過性中大脳動脈閉塞による脳梗塞マウスモデルの虚血境界領域において、大脳皮質領域における血管周囲のオリゴデンドロサイト前駆細胞が増加することを免疫組織染色により示した。また、ラット初代培養系 OPC を作成し、酸素グルコース欠乏 (OGD) 負荷後に OPC における血管新生促進因子の発現が亢進し、同因子の分泌が増加することを RNA-seq 解析、ELISA により見出した。さらに、低酸素負荷をかけた OPC 細胞上清は、血管内皮培養細胞の管腔形成や細胞活性を増加させ、血管新生促進作用があることが示唆された。脳梗塞マウスモデルにおいても、低酸素負荷をかけた OPC 細胞上清は、脳虚血後の血管新生を増加させた。</p> <p>以上より、脳虚血後の大脳皮質において血管周囲の OPC が増加し脳梗塞後の血管新生に関与すること、低酸素負荷をかけた OPC が脳梗塞後の再生過程に対する新規治療に応用できる可能性が示唆された。</p> <p>以上の研究は血管周囲のオリゴデンドロサイト前駆細胞と脳虚血後の血管新生との関係を明らかにしたものであり、今後の脳梗塞に対する治療法開発に寄与するところが多い。</p> <p>したがって、本論文は博士（ 医学 ）の学位論文として価値あるものと認める。</p> <p>なお、本学位授与申請者は、令和元年 9 月 5 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。</p>			
要旨公開可能日： 年 月 日以降			